

## Review

# Selectins: functional importance as cell adhesion molecule in immune system

Yunjeong Noh, Donghyun Cho<sup>1</sup>, Haesu Ko<sup>1</sup>, Dajeong Lim<sup>1</sup>, Han-Ha Chai<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Animal Science, RDA, Wanju 55365, Korea

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 61186, Korea

Selectins are cell membrane glycoproteins that recognize specific glycoconjugates expressed on the surface of cells. Then, selectins adjust cell-cell interactions that are important in inflammation, hemostasis and cancer metastasis. Selectins mediate leukocyte calls to move into the site of inflammation through interactions with activated endothelial cells or endogenous selectin ligands expressed in high endothelial venules. Types of selectins are divided into L-selectin, E-selectin and P-selectin, which are called to CD62L, CD62E, and CD62P, respectively. Each selectin is composed of four regions; the C-type lectin region of N-terminal, the epidermal growth factor (EGF) region, the intracellular C-terminal region, and the hydrophobic transmembrane region. They have similar structures but differ in their binding specificities and tissue distributions. The selectin family commonly recognizes the sialyl Lewis X (sLeX) on carbohydrate structures. Although biological ligands bound to each selectin are different from each other, they commonly bind to P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) ligand. The PSGL-1 ligand is a glycoprotein promoting cell adhesion in inflammatory responses. If the absence of selectins and their ligands in humans and animals are, should lead to persistent infections and diseases. Selectin family must be considered as a key subject for drug discovery since they have various functions depending on the ligand which they bind to.

**Key word:** selectin, L-selectin, E-selectin, P-selectin, inflammation

## Introduction

염증(inflammation)은 조직 손상 및 감염과 같은 유해한

자극에 의해 유발되는 면역반응이다[1]. 우리 몸에서 염증반응이 일어나면, 혈류를 통하여 체내를 순환하는 백혈구들은 염증 부위로부터 나오는 신호에 반응하여 순차적인 부착(adhesion)과 E-셀렉틴(E-selectin) 신호전달과정을 거쳐 이동한다. 이때 호중성백혈구(neutrophil)는 활성화된 혈관내피세포(endothelial cell)에서 발현되는 P-셀렉틴(P-selectin)과 E-셀렉틴에 부착하여 혈관내피세포 위를 구르게 된다(adhesion rolling). P-셀렉틴에 대해 호중성백혈구는 PSGL-1(P-selectin glycoprotein ligand-1)이라는 리간드를 이용하고, E-셀렉틴에 대해서는 PSGL-1, CD44 등 E-셀렉틴 리간드를 이용한다(Table 1). 혈관내피세포 위를 구르는 백혈구는 G-단백질 수용체(G-coupled receptor)를 통해 케모카인(chemokine)에 반응하게 되고, 인테그린 alphaLbeta2(LFA-1, CD11a/CD18), alphaMbeta2(Mac-1, CD11b/CD18)와 결합력(affinity)이 증가한다(Fig. 1). LFA-1과 Mac-1에 대한 강한 친화력으로 ICAM-1(intracellular adhesion molecule-1)에 부착하여 백혈구는 더 천천히 구르기하다가 염증 부위에서 결국 혈관 밖으로 유출(extravasation)하게 된다[2]. 대부분의 세포부착분자(cell adhesion molecule, CAM)들은 셀렉틴 군(selectin family), 뮤신-유사 군(mucin-like family), 인테그린 군(integrin family) 및 면역글로불린 슈퍼패밀리(immunoglobulin superfamily) 등 4종류의 단백질 그룹에 속한다. 막당단백질(membrane glycoprotein)에 속하는 셀렉틴 군은 세포외 렉틴-유사 영역(extracellular lectin-like domains)을 갖고 있어서 뮤신-유사 단백질들과 결합을 할 수 있다. 셀렉틴 군에는 L-셀렉틴, E-셀렉틴, 그리고 P-셀렉틴 등의 3가지로 구성되며, 이들은 각각 CD62L, CD62E 및 CD62P 등으로 부른다. 각 셀렉틴은 N-말단 영역에 C형-렉틴 도메인, 칼슘 의존(Ca<sup>2+</sup>)을 특징으로 하는 EGF-like 도메인(epidermal growth factor, EGF), 짧은 보존 반복 구조(short consensus repeats, Sushi domain)에 막관통(transmembrane, TM) 도메인 그리고 C-말단 세포질

\*Corresponding author: Han-Ha Chai

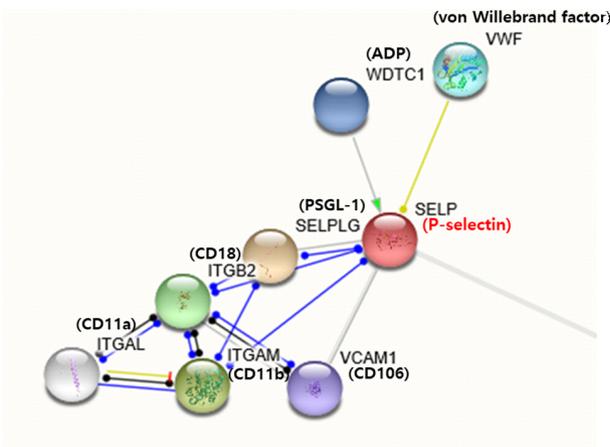
College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju, 61186, Korea

Tel: +82-63-238-7307, E-mail: hanha@korea.kr

**Table 1.** Selectin family

Types	Mole	Expression	Ligands	Function
L-selectin (CD62L)	65-75 kDa	Various leukocytes	GlyCAM-1, CD34, PSGL-1	Mediates of leukocyte-endothelial interactions
E-selectin (CD62E)	116 kDa	Endothelium activated by inflammatory mediators	ESL-1, CD44, Mac-2BP, PSGL-1	Recruiting leukocytes to the site of injury
P-selectin (CD62P)	140 kDa	Endothelium activated by inflammatory stimuli	ESL-1, PSGL-1	Initial recruitment of leukocytes to the site of injury during inflammation

glyCAM-1, glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1; PSGL-1, P-selectin glycoprotein ligand-1; ESL-1, E-selectin ligand-1; Mac-2BP, Mac-2 binding protein.



**Fig. 1.** Genes that interact with P-selectin. Genes associated with P-selectin interact with each other to show a variety of functions. Among the genes that bind to P-selectin, VWF interacts with P-selectin to be fixed on the surface of the cell, and SELPLG is a P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1), and is expressed in leukocyte and serves to recruit leukocyte cells to inflamed tissue.

도메인을 지닌 구조이다(Fig. 2). 특히, EGF 도메인은 셀렉틴의 리간드가 결합하는 부위이다. P-와 L-셀렉틴은 유사한 단백질 3차-구조를 갖지만, 동일한 구조를 갖지 않는다. 예를 들어 돼지 E-셀렉틴은 6개 Sushi 도메인이 반복되는 구조를 갖고 있지만, P-셀렉틴은 9개 Sushi 도메인이 반복되고 L-셀렉틴은 2개 Sushi 도메인으로 구성되어 있다. E-와 L-셀렉틴의 Sushi 도메인의 적은 반복은 리간드 결합 친화성을 증가시킨다. E-셀렉틴은 주로 염증 조직 내 혈관내피세포에서 발현되어 백혈구-혈관내피세포 부착에 관여하지만, L-셀렉틴은 B-세포, T-세포, 단핵구, 과립구 일부 NK-세포에 주로 발현이 된다. L-셀렉틴은 백혈구-혈관내피세포 부착이외에 미감작 T-세포의 말초림프절 흐름에도 관여를 한다. P-셀렉틴은 혈소판, 혈관내피세포의 과립내 존재하다가 활성화되면서 세포표면으로 수송된다. 주로 혈관내피세포, 혈소판에 대한 백혈구 부착(CD162)에 결합한다(Fig. 1). 셀렉틴들은 염증 반응 시 백혈구가 내피세포에 결합하는 초기단계에

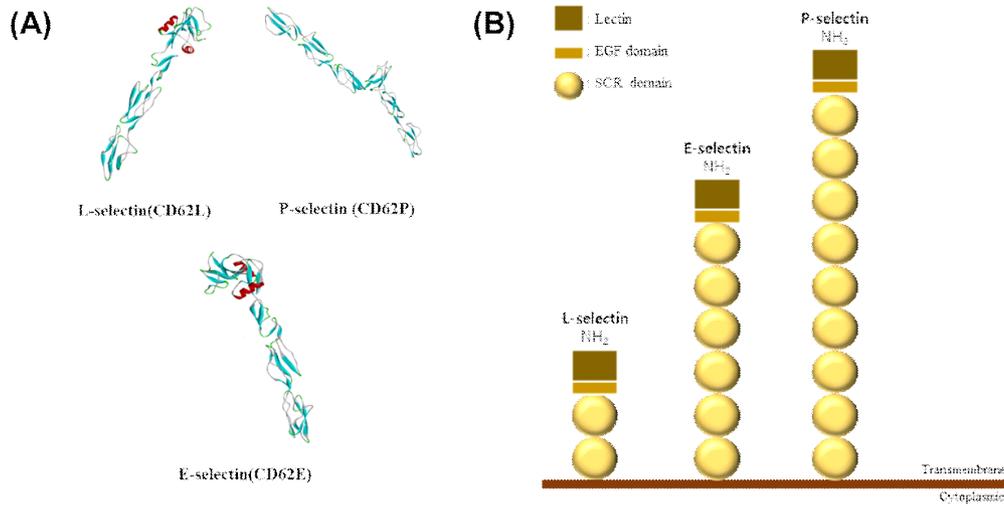
중요한 분자들이며, 백혈구의 귀소(homing) 과정에도 중요한 역할을 한다[3].

세포 부착은 세포의 이동, 분화 및 신호전달 등 세포 기능을 조절하며, 세포부착분자는 염증, 암 전이 및 상처 치유 등 여러 면병에 관여하기 때문에 세포 부착 분자의 발현이 여러 질병에 관여한다[4]. 세포부착분자인 셀렉틴은 다양한 질병에 관여하기 때문에[5], 인간과 동물에게 어떠한 영향을 끼치는지에 대해 셀렉틴의 기능을 중심으로 설명하고자 한다.

## Discussion

### L-selectin

CD62L이라고 불리는 백혈구 부착 수용체인 L-셀렉틴은 림프절의 표면에서 림프절 귀소수용체, 내피세포에 대한 백혈구 부착을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. LECAM-1, MEL-14 항원, gp90MEL, LAM-1, Leu-8과 DREG 항원 등으로 불리며, 세포-세포 접착 단백질인 셀렉틴 계열에 속한다. 염증의 림프절 외부에서 림프구내 백혈구와 혈관 내피의 상호작용을 연결해 주며, 림프절내 렉틴-유사 수용체로 림프절의 고내피세정맥(high endothelial venules, HEV)과 림프구 간의 초기 상호작용을 매개한다[6, 7]. L-셀렉틴은 백혈구의 구르기에 관여하고 활성화되면 백혈구 표면으로부터 배출되는 기능을 가지고 있다. L-셀렉틴의 가교결합에 의해 유도되는 L-셀렉틴의 흘림(shedding)이 백혈구의 구르기 속도를 조절하기 때문에, 백혈구가 염증 부위로 이동하는 과정에서 L-셀렉틴의 중요한 역할을 알 수 있다[8]. 또한 인간의 혈장으로부터 50-170 kDa까지 다양한 크기의 단백질이 분리되어 있고[9], 말초 림프절 및 점막 림프절의 HEV에서 발현한다. 말초 림프절에서 L-셀렉틴의 당단백질 리간드인 50 kDa와 90 kDa의 황산화당단백질(sulphated glycoprotein, sgp)을 확인하였고, 각각 sgp50과 sgp90으로 부른다. Sgp50은 glyCAM-1(glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1)로 명명되고, sgp90은 시알로뮤신 당단백질 CD34로 확인되었으며, 말초 림프절 및 기타 조직의 HEV의 표면에서 발견



**Fig. 2.** (A) Protein structure of selectins. (B) Structure of selectins. L-selectin has two SCR domains, E-selectin has six, and P-selectin has nine SCR domains.

되었다[10, 11]. GlyCAM-1은 말초 림프절(peripheral lymph nodes, PLN)과 장간막 림프절(mesenteric lymph nodes, MLN)의 고 내피세정맥에서 생산된다. CD34는 인간의 골수 줄기세포를 정제하는데 사용되었으며, 인간 여러 장기의 혈관 내피에 존재한다[12]. L-셀렉틴은 백혈구를 감염 및 염증 부위로 유도하고, 염증성 사이토카인인 TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ )는 L-셀렉틴 리간드의 발현을 자극하여 백혈구 부착을 증가시킨다[13]. 인간 결장암 세포주에 대한 연구에서, L-셀렉틴 발현 조절한 마우스를 통해 암 전이가 억제되는 것을 확인하였다[14].

### E-selectin

내피 백혈구 부착 분자(endothelial leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1)라고 알려진 E-셀렉틴(CD62E)은 116 kDa 당단백질로  $Ca^{2+}$ 에 의존적으로 탄수화물에 결합하는 C-형 동물 렉틴이다. IL-1(interleukin-1), LPS(lipopolysaccharides) 또는 TNF와 같은 사이토카인(cytokine)에 의해 내피세포에 발현되고, 단핵세포, 기억T세포 및 호중구의 부착을 촉진시킨다[15-17]. 동물모델에서는 E-셀렉틴이 호중구의 이동에 관여한다[18]. E-셀렉틴은 다양한 리간드가 존재하고, 부분적으로 탄수화물 구조를 갖는다. E-셀렉틴의 리간드는 탄수화물 구조의  $SLe^x$  (sialy Lewis x)를 인식하며,  $SLe^x$  또는  $SLe^a$  (sialy Lewis a)를 포함하는 네오글리코단백질(neoglycoprotein)에 결합하여 올리고당표면과 상호작용을 하여, 말단 시알산(sialic acid)과 푸코오스(fucose) 잔여물을 제공한다[19]. 그 외에도 CD44, Mac-2BP(Mac-2 binding protein), Muc-1, DR3 (death receptor-3), ESL-1(E-selectin ligand-1) 리간드가 다른 세포들에서 동정되었고[20], 그 중 ESL-1은 쥐의 골수 세포와 E-셀렉틴 결합에 관여하는 고친화성 당단백질 리간드이다.

ESL-1은 E-셀렉틴에 대한 세포결합을 매개하며[21], CD44는 E-셀렉틴에 결합하여 백혈구의 구르기 속도를 조절한다[22]. CD44와 Mac-2BP는 유방암 세포주에서 발현되며, DR3는 결장암 세포에서 발현된다[23-25]. 이 외에도 암세포에 의해 발현되는 E-셀렉틴의 리간드는 여러 가지 암세포 전이 과정에 관여하며, 순환하는 암세포와 내피세포에 대한 부착뿐만 아니라, 종양의 악화에도 중요한 매개체이다[26]. 암세포 상에 존재하는 E-셀렉틴과 DR3의 상호작용은 형질전환된 세포의 운동성과 생존을 향상되도록 세포 내 신호를 자극한다. 이러한 결과로 보아 E-셀렉틴은 내피세포 활성화 마커로 작용할 수 있다[14]. 또한 백혈병 형태의 나병에서 관찰된 E-셀렉틴 발현 결핍은 조직의 면역력을 손상시킨다[27].

### P-selectin

활성화된 혈소판 및 내피세포에서 발현되는 P-셀렉틴(CD62P)은 단핵구와 호중구의 표면에 탄수화물을 결합하는 렉틴으로, 단핵세포와 호중구의 세포부착을 매개하고[28], 특정 백혈구와 혈소판의 내피에 접착을 부분적으로 담당하는 세포부착분자이다. P-셀렉틴은 3가지 셀렉틴 중에서 가장 큰 질량인 140 kDa의 크기를 가지는 단백질로 내피 표면에서 약 40 nm까지 확장되며, 내피세포의 분비형 과립(weibel-palade body)과 혈소판의 알파 과립(alpha granules)에 저장된다[29, 30]. P-셀렉틴은 암세포에 활성화된 혈소판의 응집과 자극된 내피세포에 암세포의 부착을 매개하며 결장암, 폐암, 위암, 신경 모세포종 및 악성 흑색종 등과 같은 여러 암세포주에 결합한다[31]. PSGL-1은 O-glycosylated mucin-like 구조의 110 kDa homodimeric strain이며, 백혈구에서 P-셀렉틴의 리간드로 발현한다. PSGL-1은 모세혈관 아래에서 정상 백혈구의 구르기(rolling) 현상을 위해 필요하며, T

**Table 2.** Function of selectin genes

(A) Biological process during GO ontology analysis of selectin genes			
GO-term	Description	Count in gene set	False discovery rate
GO:0032802	Low-density lipoprotein particle receptor catabolic process	5 of 10	1.01e-10
GO:0072583	Clathrin-dependent endocytosis	5 of 24	1.32e-09
GO:0034383	Low-density lipoprotein particle clearance	5 of 24	1.32e-09
GO:0050690	Regulation of defense response to virus by virus	5 of 30	1.80e-09
GO:0043112	Receptor metabolic process	6 of 95	2.42e-09
(B) Molecular function during GO ontology analysis of selectin genes			
GO-term	Description	Count in gene set	False discovery rate
GO:0050839	Cell adhesion molecule binding	4 of 200	0.00032
GO:0044877	Protein-containing complex binding	6 of 968	0.00032
GO:0035615	Clathrin adaptor activity	2 of 8	0.00032
GO:0030369	ICAM-3 receptor activity	2 of 3	0.00032
GO:0030276	Clathrin binding	3 of 63	0.00032
(C) Cellular component during GO ontology analysis of selectin genes			
GO-term	Description	Count in gene set	False discovery rate
GO:0030122	AP-2 adaptor complex	5 of 8	9.86e-12
GO:0036020	Endolysosome membrane	5 of 15	2.96e-11
GO:0098797	Plasma membrane protein complex	9 of 502	9.77e-11
GO:0030659	Cytoplasmic vesicle membrane	9 of 724	1.03e-09
GO:0030136	Clathrin-coated vesicle	6 of 172	7.10e-09
(D) KEGG pathways of selectin gene			
Pathway	Description	Count in gene set	False discovery rate
hsa05150	Staphylococcus aureus infection	5 of 51	4.95e-09
hsa04961	Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption	5 of 47	4.95e-09
hsa04721	Synaptic vesicle cycle	5 of 61	4.95e-09
hsa04514	Cell adhesion molecules (CAMs)	6 of 139	4.95e-09
hsa05144	Malaria	4 of 47	2.07e-07
(E) Reactome pathways of selectin genes			
Pathway	Description	Count in gene set	False discovery rate
hsa182218	Nef mediated CD8 Down-regulation	5 of 7	3.09e-12
hsa167590	Nef mediated CD4 Down-regulation	5 of 9	4.93e-12
has8866427	VLDLR internalisation and degradation	5 of 12	1.02e-11
hsa5140745	WNT5A-dependent internalization of FZD2,FZD5, and ROR2	5 of 13	1.05e-11
hsa177504	Retrograde neurotrophin signaling	5 of 14	1.14e-11

세포와 골수세포가 염증 부위로 이동하는 데 필요하다(Fig. 1). 이 PSGL-1은 P-셀렉틴뿐만 아니라, L-과 E-셀렉틴들의 리간드로 작용할 수 있다[32-34]. P-셀렉틴에 대한 연구를

살펴보면, 각막 상피세포에서 면역 염색법을 이용한 P-셀렉틴과 PSGL-1의 공동 발현은 염증반응 동안 활성화된 백혈구가 내피세포 표면에 정착되는 방법과 유사하게 세포 정착

을 할 수 있다. 이를 PSGL-1과 P-셀렉틴 간의 결합을 억제하는 KF38789를 이용하여 상피세포에서 비처리대조군과 비교하였을 때 40%의 현저한 감소를 보였다. 이 결과로부터 PSGL-1과 P-셀렉틴이 각막 상피세포의 이동에 관여함을 알 수 있다[35]. 그 외에도 동물을 이용한 연구에 따르면 anti-셀렉틴 단일클론항체 또는 PSGL-1과 면역글로불린에 결합한 P-셀렉틴은 동맥 손상 후 호중구 및 혈소판에 부착, 대식세포 축적 및 신생 혈관 형성을 상당히 감소시킬 수 있고, 이 결과는 쥐의 자궁내막증 병변에서 유사한 효과를 나타내고 있다[36].

### Selectin family

셀렉틴의 세 가지 유형인 L-, E- 그리고 P-셀렉틴은 구조적으로 유사하지만, 발현되는 부위와 조직 분포는 매우 다르며, 병리 생리학적 과정에서 각각 다양한 역할을 가지고 있다. L-셀렉틴은 백혈구 내에서, E-셀렉틴은 내피세포에서, P-셀렉틴은 혈소판과 내피세포에서 발현 특이성을 가지고 있다. 3가지 셀렉틴은 백혈구와 혈소판의 접착 상호작용을 일으키는 접착분자이며, L-셀렉틴은 호중구, 단핵세포 및 림프구가 활성화 된 내피에 부착하고, E-셀렉틴은 호중구의 사이토카인과 활성화된 내피에 부착하며, P-셀렉틴은 내피세포에 대한 백혈구의 부착을 지원한다[37, 38]. 각 셀렉틴에 결합하는 리간드는 P-, E-셀렉틴이 주로 백혈구의 리간드와 결합하며, P-셀렉틴은 혈소판 및 일부 내피세포의 리간드와 상호 작용을 하고, L-셀렉틴은 활성화된 내피 세포, 림프절 및 HEV의 내피세포에 있는 리간드에 결합한다(Table 2). 모든 셀렉틴은 SLe<sup>x</sup>에 결합하는 특징을 가지며, SLe<sup>x</sup> 항원과 SLe<sup>a</sup> 항원이 대표적으로 셀렉틴과 결합한다[39]. 세포 표면의 글리코실화 변화는 종양의 악성 변형 및 암 진행을 알 수 있는 임상 지표이다. 면역세포와 내피세포에서 렉틴의 발현은 종양세포의 글리칸에 결합하여 종양세포의 진행을 조절할 수 있다. 셀렉틴-매개 상호작용은 암 또는 염증 부위로 백혈구 동원을 촉진시킨다. 셀렉틴은 림프절 및 종양 부위뿐만 아니라, 골수-유래 세포를 종양으로 T-세포 모집에도 관여한다. 암이 진행되는 동안 각 셀렉틴의 역할은 P-셀렉틴이 매개된 혈소판-종양 세포의 상호작용을 통해 종양 세포 유착을 촉진시킨다. L-셀렉틴은 골수-유래 세포 모집을 도와 주고, E-셀렉틴과 함께 효율적인 종양 세포 혈관 외 유출에 기여한다. 따라서, 셀렉틴은 암 진행 동안 면역 반응도 조절한다. 게다가, 다수의 암 모델에서 셀렉틴의 결핍은 골수-유래 세포(CD11b + Ly6C + Ly6G)에서 종양 전이를 촉진하는 것을 보여준다[5]. 암의 전이에 대한 각 셀렉틴의 생체 내 연구에서 E-셀렉틴은 악성 세포의 결합을 매개하면서 전이를 촉진시키는 것으로 나타났다. 쥐의 폐에서 채취한 종양 세포를 현미경으로 관찰하였을 때 혈소판이 종양 세포를 고 밀도로 둘러 싸고 있었지만, P-셀렉틴이 결핍된 쥐의 종양

세포는 혈소판이 느슨하게 둘러 싸여 전이를 약화시키는 것으로 보였다. L-셀렉틴은 암 전이에 대한 기여도가 잘 알려져 있지 않지만, 백혈구의 L-셀렉틴은 내피세포 표면에서 L-셀렉틴 리간드와 상호작용하여 전이를 촉진시킨다[40].

### Conclusion

각 셀렉틴은 백혈구, 내피세포 및 혈소판에서 발견되며, 이들 세포 유형 사이의 접착을 증대하고, 다양한 세포 및 용해성 매개체와 함께 작용하여 염증반응의 발달을 조절하는 역할을 가지고 있다. 세 종류의 셀렉틴들은 구조와 기능이 유사한 점이 있지만, 결합하는 리간드와 발현되는 부위가 다른 차이점이 있다. 셀렉틴들은 다양한 천연 및 합성 탄수화물 구조의 리간드에 결합하여 여러 질병이나 염증반응 등에 관여한다. 공통적으로 SLe<sup>x</sup>와 SLe<sup>a</sup>를 인식하며, 이 분자의 발현은 종양의 진행 및 전이로 인한 나쁜 결과를 초래하게 된다. 셀렉틴 리간드 CD44와 PSGL-1가 백혈구의 신호를 유발하고, 그 외에도 셀렉틴과 결합하는 다양한 리간드가 인간과 동물의 질병에 영향을 끼친다. 여러 연구를 통해 각 셀렉틴의 종양 세포에 대한 연구 확인하였을 때, 셀렉틴 군이 종양 세포의 전이에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있다. 이러한 결과로 보아 다양한 질병 과정에서 셀렉틴들의 발현과 기능을 주의 깊게 평가할 필요가 있다.

### Acknowledgements

본 논문은 농촌진흥청 연구사업(세부과제번호: PJ01268801, “돼지 CD유전자군의 구조분석 및 변이발굴”)의 지원에 의해 이루어진 것입니다. 또한 본 연구는 2019년도 농촌진흥청 국립축산과학원 전문연구원 과정 지원 사업에 의해 이루어진 것입니다.

### ORCID

Yunjeong Noh, <https://orcid.org/0000-0002-0280-1739>

Donghyun Cho, <https://orcid.org/0000-0002-3034-8361>

Haesu Ko, <https://orcid.org/0000-0001-7115-0784>

Dajeong Lim, <https://orcid.org/0000-0003-3966-9150>

Han-Ha Chai, <https://orcid.org/0000-0001-7752-3967>

### References

1. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454:428-435.
2. Yago T, Shao B, Miner JJ, Yao L, Klopocki AG, Maeda K, Coggeshall KM, McEver RP. E-selectin engages PSGL-1

- and CD44 through a common signaling pathway to induce integrin  $\alpha$ L $\beta$ 2-mediated slow leukocyte rolling. *Blood* 2010;116:485-494.
3. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res* 2015;107:331-339.
  4. Goodison S, Urquidi V, Tarin D. CD44 cell adhesion molecules. *Mol Pathol* 1999;52:189-196.
  5. Borsig L. Selectins in cancer immunity. *Glycobiology* 2018;28:648-655.
  6. Huang K, Kikuta A, Rosen SD. Myelin localization of a central nervous system ligand for L-selectin. *J Neuroimmunol* 1994;53:133-141.
  7. Imai Y, Lasky LA, Rosen SD. Further characterization of the interaction between L-selectin and its endothelial ligands. *Glycobiology* 1992;2:373-381.
  8. Hafezi-Moghadam A, Thomas KL, Prorock AJ, Huo Y, Ley K. L-selectin shedding regulates leukocyte recruitment. *J Exp Med* 2001;193:863-872.
  9. Malhotra R, Ward M, Sim RB, Bird MI. Identification of human complement factor H as a ligand for L-selectin. *Biochem J* 1999;341:61-69.
  10. Zak I, Lewandowska E, Gnyp W. Selectin glycoprotein ligands. *Acta Biochim Pol* 2000;47:393-412.
  11. Kawashima H, Li YF, Watanabe N, Hirose J, Hirose M, Miyasaka M. Identification and characterization of ligands for L-selectin in the kidney. I. Versican, a large chondroitin sulfate proteoglycan, is a ligand for L-selectin. *Int Immunol* 1999;11:393-405.
  12. Rainer TH. L-selectin in health and disease. *Resuscitation* 2002;52:127-141.
  13. Grailer JJ, Kodera M, Steeber DA. L-selectin: role in regulating homeostasis and cutaneous inflammation. *J Dermatol Sci* 2009;56:141-147.
  14. Korniluk A, Kaminska J, Kiszlo P, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Lectin adhesion proteins (P-, L- and E-selectins) as biomarkers in colorectal cancer. *Biomarkers* 2017;22:629-634.
  15. Tyrrell D, James P, Rao N, Foxall C, Abbas S, Dasgupta F, Nashed M, Hasegawa A, Kiso M, Asa D, Kidd J, Brandley BK. Structural requirements for the carbohydrate ligand of E-selectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10372-10376.
  16. Li SH, Bruns DK, Rumberger JM, Presky DH, Wilkinson VL, Anostario M, Wolitzky BA, Norton CR, Familletti PC, Kim KJ, Goldstein AL, Cox DC, Huang KS. Consensus repeat domains of E-selectin enhance ligand binding. *J Biol Chem* 1994;269:4431-4437.
  17. Weis WI. Lectins on a roll: the structure of E-selectin. *Structure* 1994;2:147-150.
  18. Lawrence MB, Springer TA. Neutrophils roll on E-selectin. *J Immunol* 1993;151:6338-6346.
  19. Berg EL, Magnani J, Warnock RA, Robinson MK, Butcher EC. Comparison of L-selectin and E-selectin ligand specificities: the L-selectin can bind the E-selectin ligands sialyl Le(x) and sialyl Le(a). *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:1048-1055.
  20. Kang SA, Blache CA, Bajana S, Hasan N, Kamal M, Morita Y, Gupta V, Tsolmon B, Suh KS, Gorenstein DG, Razaq W, Rui H, Tanaka T. The effect of soluble E-selectin on tumor progression and metastasis. *BMC Cancer* 2016;16:331.
  21. Steegmaire M, Borges E, Berger J, Schwarz H, Vestweber D. The E-selectin-ligand ESL-1 is located in the Golgi as well as on microvilli on the cell surface. *J Cell Sci* 1997;110:687-694.
  22. Hidalgo A, Peired AJ, Wild M, Vestweber D, Frenette PS. Complete identification of E-selectin ligands on neutrophils reveals distinct functions of PSGL-1, ESL-1, and CD44. *Immunity* 2007;26:477-489.
  23. Shirure VS, Liu T, Delgadillo LF, Cuckler CM, Tees DF, Benencia F, Goetz DJ, Burdick MM. CD44 variant isoforms expressed by breast cancer cells are functional E-selectin ligands under flow conditions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015;308:C68-C78.
  24. Shirure VS, Renynolds NM, Burdick MM. Mac-2 binding protein is a novel E-selectin ligand expressed by breast cancer cells. *PLOS ONE* 2012;7:e44529.
  25. Gout S, Morin C, Houle F, Huot J. Death receptor-3, a new E-selectin counter-receptor that confers migration and survival advantages to colon carcinoma cells by triggering p38 and ERK MAPK activation. *Cancer Res* 2006;66:9117-9124.
  26. Carrascal MA, Talina C, Borralho P, Goncalo Mineiro A, Henriques AR, Pen C, Martins M, Braga S, Sackstein R, Videira PA. Staining of E-selectin ligands on paraffin-embedded sections of tumor tissue. *BMC Cancer* 2018;18:495.
  27. Souza JD, Sousa JR, Hirai KE, Silva LM, Fuzii HT, Dias LB, Carneiro FR, Aarao TL, Quaresma JA. E-selectin and P-selectin expression in endothelium of leprosy skin lesions. *Acta Trop* 2015;149:227-231.
  28. Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, De Blasi A, Ready N, Furie BC, Furie B. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8767-8771.
  29. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003;24:

- 2166-2179.
30. Johnson RC, Chapman SM, Dong ZM, Ordovas JM, Mayadas TN, Herz J, Hynes RO, Schaefer EJ, Wagner DD. Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice. *J Clin Invest* 1997;99:1037-1043.
  31. Geng JG, Chen M, Chou KC. P-selectin cell adhesion molecule in inflammation, thrombosis, cancer growth and metastasis. *Curr Med Chem* 2004;11:2153-2160.
  32. Symon FA, Lawrence MB, Williamson ML, Walsh GM, Waston SR, Wardlaw AJ. Functional and structural characterization of the eosinophil P-selectin ligand. *J Immunol* 1996;157:1711-1719.
  33. Vandendries ER, Furie BC, Furie B. Role of P-selectin and PSGL-1 in coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost* 2004;92:459-466.
  34. Lorenzon P, Vecile E, Nardon E, Ferrero E, Harlan JM, Tedesco F, Dobrina A. Endothelial cell E- and P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 function as signaling receptors. *J Cell Biol* 1998;142:1381-1391.
  35. Gillies PJ, Richardson NA, Walshe J, Stephenson SA, Dawson RA, Harkin DG. Demonstration of P-selectin expression and potential function in human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2018;176:196-206.
  36. Guo SW, Ding D, Geng JG, Wang L, Liu X. P-selectin as a potential therapeutic target for endometriosis. *Fertil Steril* 2015;103:990-1000.
  37. Cheung LS, Raman PS, Balzer EM, Wirtz D, Konstantopoulos K. Biophysics of selectin-ligand interactions in inflammation and cancer. *Phys Biol* 2011;8:1-14.
  38. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993; 91:379-387.
  39. McEver RP. Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Curr Opin Cell Biol* 2002;14:581-586.
  40. Konstantopoulos K, Thomas SN. Cancer cells in transit: the vascular interactions of tumor cells. *Annu Rev Biomed Eng* 2009;11:177-202.